

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Yondelis 0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Yondelis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yondelis 0,25 mg

Jedna bočica praška sadrži 0,25 mg trabektedina.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadržava 0,05 mg trabektedina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica praška sadrži 2 mg kalija i 0,1 g saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Yondelis 1 mg

Jedna bočica praška sadrži 1 mg trabektedina.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadržava 0,05 mg trabektedina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica praška sadrži 8 mg kalija i 0,4 g saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Yondelis je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekih tkiva nakon neuspješnog liječenja antraciklinima i ifosfamidom ili za liječenje bolesnika koji ne mogu primiti te lijekove. Podaci o djelotvornosti temelje se uglavnom na bolesnicima s liposarkomima i leiomiosarkomima.

Yondelis je u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) indiciran za liječenje bolesnika s relapsom raka jajnika koji je osjetljiv na platinu.

4.2 Doziranje i način primjene

Yondelis se mora primijeniti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni kemoterapije. Njegovo korištenje moraju nadzirati kvalificirani onkolozi ili drugi zdravstveni radnici specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova.

Doziranje

Za liječenje sarkoma mekog tkiva preporučena doza je 1,5 mg/m² površine tijela koja se primjenjuje kao intravenska infuzija tijekom 24 sata s tri tjedna pauze između ciklusa.

Za liječenje raka jajnika Yondelis se primjenjuje svaka tri tjedna u obliku trosatne infuzije u dozi od 1,1 mg/m², odmah nakon PLD-a u dozi od 30 mg/m². Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju PLD-a, početna doza se primjenjuje pri brzini ne većoj od 1 mg/minuti. Ako nije uočena infuzijska reakcija, sljedeće infuzije PLD-a mogu se primijeniti tijekom jednog sata (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za specifične informacije o primjeni).

Svi bolesnici moraju primiti kortikosteroide, primjerice 20 mg deksametazona intravenski 30 minuta prije PLD-a (u kombiniranoj terapiji) ili Yondelisa (u monoterapiji), ne samo kao antiemetičku profilaksu, već i zato što se čini da to ima hepatoprotektivne učinke. Prema potrebi mogu se primijeniti dodatni antiemetici.

Sljedeći su uvjeti nužni da bi se odobrilo liječenje Yondelisom:

- apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- broj trombocita $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- bilirubin $\leq$ gornja normalna granica (GGN)
- alkalna fosfataza $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (uzeti u obzir jetrene izoenzime 5-nukleotidaze ili gama glutamil transpeptidaze (GGT) ako bi povećanje moglo biti koštanog podrijetla)
- albumin $\geq 25 \text{ g/l}$
- alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
- klirens kreatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapija), serumski kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) ili klirens kreatinina $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinirana terapija)
- kreatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
- hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Isti uvjeti kao gore navedeni moraju biti ispunjeni prije ponovnog početka liječenja. U suprotnom liječenje se mora odgoditi do 3 tjedna dok se ne ispune kriteriji.

Dodatno praćenje hematoloških parametara bilirubina, alkalne fosfataze, aminotransferaza i CPK se mora provoditi jednom tjedno tijekom prva dva ciklusa liječenja te najmanje jednom između liječenja u sljedećim ciklusima.

Istu dozu se mora dati u svim ciklusima pod uvjetom da nisu uočene toksičnosti 3-4. stupnja te da bolesnik ispunjava kriterije za ponovni početak liječenja.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Prije početka ponovnog liječenja bolesnici moraju ispuniti gore definirane osnovne uvjete. Ako se dogodi bilo koji od sljedećih događaja u bilo koje vrijeme između ciklusa, doza za sljedeće cikluse se mora smanjiti za jednu razinu, prema niže navedenoj Tablici 1:

- neutropenija $< 500/\text{mm}^3$ koja traje više od 5 dana ili je povezana s vrućicom ili infekcijom
- trombocitopenija $< 25\,000/\text{mm}^3$
- porast bilirubina $> \text{GGN}$ i/ili alkalne fosfataze $> 2,5 \times \text{GGN}$

- porast aminotransferaza (AST ili ALT) $> 2,5 \times \text{GGN}$ (monoterapija) ili $> 5 \times \text{GGN}$ (kombinirana terapija), koji traje do 21. dana
- bilo koje druge nuspojave 3. ili 4. stupnja (kao što su mučnina, povraćanje, umor).

Kada se jednom doza smanji zbog toksičnosti, ne preporučuje se povećavanje doze u sljedećim ciklusima. Ako se bilo koja od tih toksičnosti ponovno pojavi u sljedećim ciklusima kod bolesnika s kliničkom dobrobiti od lijeka, doza se može dodatno smanjiti (vidjeti u tekstu koji slijedi). Čimbenici stimulacije kolonije mogu se primijeniti u slučaju hematološke toksičnosti, a u skladu s lokalnom standardnom praksom.

Tablica 1. Tablica modifikacije doze za Yondelis (kao pojedinačni lijek za sarkom mekog tkiva ili u kombinaciji za liječenje raka jajnika) i PLD

	Sarkom mekog tkiva	Rak jajnika	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Početna doza	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prvo smanjenje	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Drugo smanjenje	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za više podataka o prilagodbi doze PLD-a.

U slučaju potrebe za daljnjim smanjenjem doze, mora se uzeti u obzir prekid liječenja.

Trajanje liječenja

U kliničkim ispitivanjima nije bilo prethodno definiranih ograničenja broja primijenjenih ciklusa. Liječenje se nastavljalo sve dok ga je pratila klinička dobit. Yondelis se primjenjivao tijekom 6 ili više ciklusa u 29,5 % i 52 % bolesnika liječenih monoterapijom i kombinacijom doze, odnosno rasporeda primjene. Monoterapija i kombinirani režimi su korišteni u do 38, odnosno 21 ciklusa. Kumulativna toksičnost nije primijećena kod bolesnika koji su liječeni s više ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Yondelis se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 18 godina s pedijatrijskim sarkomima zbog razloga djelotvornosti (vidjeti dio 5.1 za rezultate ispitivanja pedijatrijskih sarkoma).

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba. Ukupno 20 % od 1164 bolesnika u integriranim analizama sigurnosti monoterapije u kliničkim ispitivanjima bilo je starije od 65 godina. Od 333 bolesnice s rakom jajnika koje su primale trabektedin u kombinaciji s PLD-om, 24 % je imalo 65 godina ili više, a 6 % je bilo starije od 75 godina. U toj populaciji bolesnica nisu uočene relevantne razlike u sigurnosnom profilu. Čini se da dob ne utječe na plazmatski klirens i volumen distribucije trabektedina. Stoga, rutinske prilagodbe doze koje se temelje isključivo na kriteriju dobi se ne preporučuju.

Oštećenje funkcije jetre

Savjetuje se poseban oprez i mogu biti potrebne prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem jetre jer je sistemska izloženost trabektedinu povećana te može biti povećan i rizik od hepatotoksičnosti. Bolesnici čiji je početni serumski bilirubin povišen ne smiju se liječiti Yondelisom. Testove jetrene funkcije treba pratiti tijekom terapije lijekom Yondelis jer mogu biti indicirane prilagodbe doze (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja koja obuhvaćaju bolesnike s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min za monoterapiju i < 60 ml/min za kombinirani režim) nisu provedena i stoga se Yondelis ne smije primjenjivati u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zbog farmakokinetičkih svojstava trabektedina (vidjeti dio 5.2) kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nisu potrebne prilagodbe doze.

Način primjene

Strogo se preporučuje intravenska primjena kroz središnji venski kateter (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na trabektedin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- istodobna ozbiljna ili nekontrolirana infekcija
- dojenje (vidjeti dio 4.6)
- kombinacija s cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Da bi započeli liječenje Yondelisom bolesnici moraju ispunjavati specifične kriterije za parametre jetrene funkcije. Budući da je sistemska izloženost trabektedinu u prosjeku otprilike podvostručena (vidjeti dio 5.2) zbog oštećenja funkcije jetre te bi stoga i rizik od toksičnosti mogao biti povećan, bolesnici s klinički značajnom bolešću jetre, kao što je aktivni kronični hepatitis, moraju se pomno nadzirati, a doza se mora po potrebi prilagoditi. Bolesnici s povišenim serumskim bilirubinom ne smiju se liječiti trabektedinom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens kreatinina se mora pratiti prije i tijekom liječenja. Monoterapija Yondelisom i kombinirani režimi ne smiju se koristiti kod bolesnika koji imaju klirens kreatinina < 30 ml/min, odnosno < 60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i trombocitopenija

Neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja povezane s terapijom Yondelisom, zabilježene su vrlo često. Kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita, mora se ispitati na početku, jednom tjedno u prva dva ciklusa i potom jednom između ciklusa (vidjeti dio 4.2). Bolesnici koji dobiju vrućicu moraju odmah potražiti liječničku pomoć. U tom slučaju mora se odmah započeti s aktivnim potpornim liječenjem.

Yondelis se ne smije primjenjivati kod bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila manjom od 1500 stanica/mm³ i brojem trombocita manjim od $100\,000$ stanica/mm³. U slučaju teške neutropenije (ABN < 500 stanica/mm³) koja traje više od 5 dana ili je povezana s vrućicom ili infekcijom, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje

Antiemetička profilaksa kortikosteroidima kao što je deksametazon mora se primijeniti kod svih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Rabdomioliza i jako povišen CPK ($> 5 \times \text{GGN}$)

Trabektedin se ne smije koristiti kod bolesnika s CPK-om $> 2,5 \times \text{GGN}$ (vidjeti dio 4.2). Rabdomioliza je prijavljivana manje često, obično udružena s mijelotoksičnošću, teškim abnormalnostima testova jetrene funkcije i/ili zatajenjem bubrega ili većeg broja organa. Stoga, CPK se mora pomno nadzirati kad god bolesnik osjeti bilo koju od ovih reakcija toksičnosti ili slabost mišića ili bol u mišićima. U slučaju rabdomiolize moraju se odmah uspostaviti potporne mjere kao što su parenteralna hidracija, alkalizacija mokraće i dijaliza, kako je indicirano. Liječenje Yondelisom se mora prekinuti dok se bolesnik potpuno ne oporavi.

Lijekovi povezani s rabdomiolizom (primjerice statini) moraju se oprezno primjenjivati istodobno s trabektedinom jer se rizik od rabdomiolize može povećati.

Abnormalnosti testa jetrene funkcije

Reverzibilna akutna povećanja aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) zabilježena su u većine bolesnika. Yondelis se ne smije primjenjivati kod bolesnika s povišenim bilirubinom. Prilagodbe doze mogu biti potrebne u bolesnika s povećanjem ALT-a, AST-a i alkalne fosfataze između ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Reakcije na mjestu injiciranja

Strogo se preporučuje primjena središnjega venskog pristupa (vidjeti dio 4.2). Bolesnici mogu razviti potencijalno tešku reakciju na mjestu injiciranja kad se trabektedin primjenjuje kroz periferni venski put.

Ekstravazacija trabektedina može prouzročiti nekrozu tkiva koja zahtijeva čišćenje rubova nekroze. Ne postoji specifični antidot u slučaju ekstravazacije trabektedina. Ekstravazacija se mora sanirati u skladu s lokalnom standardnom praksom.

Alergijske reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet reakcije preosjetljivosti s vrlo rijetkim slučajevima smrtnog ishoda prijavljivane su uz primjenu trabektedina bilo samog bilo u kombinaciji s PLD-om (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Srčana disfunkcija

Bolesnike treba nadzirati na srčane štetne događaje ili disfunkciju miokarda.

Prije uvođenja trabektedina, te u vremenskim intervalima od 2 do 3 mjeseca nakon toga, sve do prestanka primjene trabektedina, potrebno je provoditi temeljitu kardiološku procjenu, uključujući određivanje istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ehokardiogramom ili ekvilibrijskom radionuklidnom ventrikulografijom (engl. *multi-gated radionuclide angiography*, MUGA).

Bolesnici s LVEF-om ispod donje granice normale ($\text{LVEF} < \text{DGN}$), prethodnom kumulativnom dozom antraciklina $> 300 \text{ mg/m}^2$, bolesnici u dobi > 65 godina ili s anamnezom kardiovaskularne bolesti (posebno oni koji uzimaju kardiološke lijekove) mogu biti izloženi povećanom riziku od srčane disfunkcije tijekom liječenja trabektedinom kao monoterapijom ili u kombinaciji s doksorubicinom.

U bolesnika sa srčanim štetnim događajima 3. ili 4. stupnja koji ukazuju na kardiomiopatiju ili u bolesnika s LVEF-om koji pada ispod DGN (procijenjeno bilo kao apsolutno smanjenje LVEF-a za $\geq 15\%$, ili $< \text{DGN}$ s apsolutnim smanjenjem od $\geq 5\%$) primjena trabektedina mora se prekinuti.

Sindrom kapilarnog curenja

Nakon primjene trabektedina, prijavljeni su slučajevi sindroma kapilarnog curenja (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom). Ako se pojave simptomi mogućeg sindroma kapilarnog curenja, kao što su neobjašnjeni edem s ili bez hipotenzije, nadležni liječnik mora ponovno procijeniti razinu albumina u serumu. Nagli pad razine albumina u serumu može ukazivati na sindrom kapilarnog curenja. Ako se dijagnoza sindroma kapilarnog curenja potvrdi nakon isključivanja drugih uzroka, nadležni liječnik mora prekinuti liječenje trabektedinom i započeti liječenje sindroma kapilarnog curenja prema smjernicama ustanove (vidi odlomke 4.2 i 4.8).

Drugo

Mora se izbjegavati istodobna primjena Yondelisa s potentnim inhibitorima enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, potrebno je pomno pratiti toksičnosti, a smanjenje doze trabektedina se mora razmotriti.

Lijekovi povezani s hepatotoksičnošću se moraju primjenjivati s oprezom ako se primjenjuju istodobno s trabektedinom jer se rizik od hepatotoksičnosti može povećati.

Istodobna uporaba trabektedina s fenitoinom može smanjiti apsorpciju fenitoina, što uzrokuje egzacerbaciju konvulzija. Kombinacija trabektedina s fenitoinom ili živim oslabljenim cjepivima nije preporučljiva, a posebno je kontraindicirana primjena cjepiva protiv žute groznice (vidjeti dio 4.3).

Mora se izbjegavati istodobna uporaba trabektedina s alkoholom (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom i još 8 mjeseci nakon liječenja te moraju odmah obavijestiti nadležnog liječnika u slučaju trudnoće (vidjeti dio 5.3). Muškarci u plodnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 5 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.6).

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) kalija po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

Vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka PLD za iscrpnije informacije o upozorenjima i mjerama opreza.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih tvari na trabektedin

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Budući da se trabektedin metabolizira uglavnom putem CYP3A4, koncentracije trabektedina u plazmi vjerojatno će se povećati kod bolesnika koji istodobno primjenjuju lijekove koji mogu inhibirati aktivnost tog izoenzima. Slično tome, istodobna primjena trabektedina sa potentnim induktorima CYP3A4 može povećati metabolički klirens trabektedina. Dva *in vivo* faze I ispitivanja interakcija među lijekovima, potvrdila su trend prema povećanju, odnosno smanjenju izloženosti trabektedinu kada je primijenjen s ketokonazolom, odnosno rifampicinom.

Kod istodobne primjene ketonazola sa trabektedinom, izloženost trabektedinu u plazmi bila je povećana za 21 % za C_{max} i 66 % za AUC, ali bez identificiranih novih sigurnosnih pitanja. Potrebno je pažljivo pratiti toksičnosti kod bolesnika koji primaju trabektedin u kombinaciji sa potentnim CYP3A4 inhibitorima (npr. peroralni ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromicin ili aprepitant) i ako je moguće takve kombinacije trebale bi se izbjegavati. Ako su takve kombinacije lijekova nužne, u slučaju pojave toksičnosti potrebne su odgovarajuće prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kada se rifampicin primjenjivao istodobno sa trabektedinom, izloženost trabektedinu u plazmi bila je smanjena za otprilike 22 % za C_{max} i 31 % za AUC. Stoga, istodobnu primjenu trabektedina sa

snažnim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava) treba izbjegavati ako je to moguće (vidjeti dio 4.4).

Konsumacija alkohola mora se izbjegavati tijekom liječenja trabektedinom zbog hepatotoksičnosti lijeka (vidjeti dio 4.4).

Preklinički podaci su pokazali da je trabektedin supstrat enzima P-gp. Istodobna primjena inhibitora P-gp, npr. ciklosporina i verapamila, može izmijeniti raspodjelu i/ili eliminaciju trabektedina. Važnost te interakcije, primjerice toksičnosti za središnji živčani sustav (SŽS), nije utvrđena. U takvim slučajevima potreban je oprez.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije dostupno dovoljno kliničkih podataka o izlaganju tijekom trudnoće. Međutim, zbog svog poznatog mehanizma djelovanja trabektedin može, ako se primjenjuje tijekom trudnoće, prouzročiti ozbiljne urođene mane. Trabektedin prelazi placentu kada se primjenjuje u skotnih štakora. Trabektedin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako tijekom liječenja dođe do trudnoće, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućem riziku za fetus (vidjeti dio 5.3.) te je pomno pratiti. Ako se trabektedin primjenjuje pred kraj trudnoće, moraju se pažljivo pratiti potencijalne nuspojave u novorođenčadi.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom i još 8 mjeseci nakon liječenja te moraju odmah obavijestiti nadležnog liječnika u slučaju trudnoće (vidjeti dio 5.3).

U slučaju trudnoće tijekom liječenja, mora se razmotriti mogućnost genetičkog savjetovanja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trabektedin u majčino mlijeko. Izlučivanje trabektedina u mlijeko nije ispitano na životinjama. Dojenje je kontraindicirano tijekom i još 3 mjeseca nakon liječenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Muškarci u plodnoj dobi moraju primjenjivati visoko učinkovitu kontracepciju tijekom i još 5 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trabektedin može imati genotoksične učinke. Prije liječenja mora se zatražiti savjet o očuvanju jajašca ili sperme jer postoji mogućnost pojave ireverzibilne neplodnosti zbog terapije Yondelisom. Genetičko savjetovanje preporučuje se i bolesnicima koji žele imati djecu nakon terapije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod bolesnika koji su primali trabektedin zabilježeni su umor i/ili astenija. Bolesnici koji primijete bilo koju od tih nuspojava tijekom terapije ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U većine bolesnika liječenih Yondelisom mogu se očekivati nuspojave bilo kojeg stupnja (91 % u monoterapiji i 99,4 % u kombiniranoj terapiji), a kod manje od jedne trećine mogu se očekivati

ozbiljne nuspojave 3. ili 4. stupnja težine (10 % u monoterapiji i 25 % u kombiniranoj terapiji). Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja težine bile su neutropenija, mučnina, povraćanje, porast razina AST-a/ALT-a, anemija, umor, trombocitopenija, anoreksija i proljev.

Smrtonosne nuspojave pojavile su se u 1,9 % bolesnika liječenih monoterapijom, odnosno 0,6 % bolesnika liječenih kombiniranim režimima. Često su bile rezultat kombinacije događaja uključujući pancitopeniju, febrilnu neutropeniju, ponekad udruženu sa sepsom, oštećenje jetre, zatajenje bubrega ili više organa te rabdomiolizu.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeći sigurnosni profil Yondelisa temelji se na nuspojavama prijavljenim u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet i spontanom prijavljivanju.

Tablica koja slijedi prikazuje nuspojave prijavljene u bolesnika sa sarkomom mekih tkiva i rakom jajnika liječenih preporučenim režimima lijeka Yondelis za svaku indikaciju. Pri određivanju učestalosti u obzir su uzete i nuspojave i laboratorijske vrijednosti.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je određena kao vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	Neutropenijska infekcija	Sepsa	Septički šok	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Febrilna neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Dehidracija Hipokalijemija		
Psijhijatrijski poremećaji		Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Disgeuzija Periferna senzorna neuropatija Sinkopa*		
Srčani poremećaji		Palpitacije* Disfunkcija lijeve klijetke*		
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija Navale crvenila	Sindrom kapilarnog curenja	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Dispneja Kašalj	Plućna embolija*	Plućni edem	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Mučnina Povraćanje Konstipacija Proljev Stomatitis	Dispepsija		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Povišena alanin aminotransferaza Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišen bilirubin u krvi	Povišena gama glutamiltransferaza		Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske*	Osip Alopecija Hiperpigmentacija kože*		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Povišena kreatin fosfokinaza u krvi	Artralgija Mialgija	Rabdomioliza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Pireksija Edem Upala sluznice*	Reakcija na mjestu injiciranja	Ekstravazacija Nekroza mekog tkiva	
Pretrage	Povišen kreatinin u krvi Snižen albumin u krvi	Smanjenje tjelesne težine		

* Nuspojave se odnose samo na bolesnike s rakom jajnika, uključujući podatke iz ispitivanja ET743-OVA-301, randomiziranog ispitivanja faze 3 u koje je bilo uključeno 672 bolesnika koji su primali ili trabektedin (1,1 mg/m²) i PLD (30 mg/m²) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna te iz ispitivanja ET743-OVC-3006 u koje je bilo uključeno 576 bolesnika koji su primali ili PLD (30 mg/m²) i nakon njega trabektedin (1,1 mg/m²) svaka 3 tjedna ili samo PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna.

U skupini ispitivanja ET743-OVA-301 koja je primala Yondelis + PLD, bolesnici rase koja nije bijela (uglavnom Azijci) imali su veću učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja (96 % prema 87 %) i ozbiljnih nuspojava (44 % prema 23 % nuspojava svih stupnjeva) nego bolesnici bijele rase. Razlike su uglavnom primijećene u vezi s neutropenijom (93 % prema 66 %), anemijom (37 % prema 14 %) i trombocitopenijom (41 % prema 19 %). Međutim, incidencija kliničkih komplikacija koje su povezane s hematološkom toksičnošću kao što su teške infekcije ili krvarenje, ili onih koje prouzrokuju smrt ili prekid liječenja, bile su slične u objema podpopulacijama.

Opis odabranih nuspojava

Najčešće nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Neutropenija:

Neutropenija je najčešća hematološka toksičnost. Nastupa predvidivo brzo, uz reverzibilnost te se rijetko povezuje s vrućicom ili infekcijom. Najniže vrijednosti neutrofila pojavljuju se s medijanom od 15 dana, i oporavljaju unutar tjedan dana. Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je neutropeniju 3. i 4. stupnja u približno 19 % odnosno 8 % ciklusa. U toj se populaciji febrilna neutropenija pojavila u 2 % bolesnika i u < 1 % ciklusa.

Trombocitopenija:

Krvarenja povezana s trombocitopenijom pojavila su se u < 1 % bolesnika liječenih režimom monoterapije. Analiza izvršena po ciklusu u tih bolesnika pokazala je trombocitopeniju 3. i 4. stupnja u približno 3 % odnosno < 1 % ciklusa.

Anemija:

Anemija se pojavila u 93 % bolesnika liječenih monoterapijom odnosno 94 % bolesnika liječenih kombiniranim režimima. Postotci anemičnih bolesnika na početku iznosili su 46 % odnosno 35 %. Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je anemiju 3. i 4. stupnja u približno 3 % odnosno 1 % ciklusa.

Poremećaji jetre i žuči

Povišene razine AST-a/ALT-a:

Medijan vremena do dostizanja vršnih vrijednosti bio je 5 dana i za AST i za ALT. Većina se vrijednosti smanjila na 1. stupanj ili se normalizirala do 14.-15. dana (vidjeti dio 4.4). Analiza izvršena po ciklusu kod bolesnika liječenih režimom monoterapije pokazala je porast 3. stupnja AST-a u približno 12 % ciklusa odnosno ALT-a u 20 % ciklusa. Povišenja 4. stupnja AST-a i ALT-a pojavila su se u 1 %, odnosno 2 % ciklusa. Većina povišenja transaminaza poboljšala su se na 1. stupanj ili na razine prije početka liječenja u roku od 15 dana te je manje od 2 % ciklusa imalo vrijeme oporavka dulje od 25 dana. Povišene razine ALT-a i AST-a nisu slijedile kumulativni uzorak, ali su tijekom vremena pokazale tendenciju prema manjim povišenjima.

Hiperbilirubinemija:

Vršne vrijednosti bilirubina postižu se tjedan dana nakon nastupa i normaliziraju se približno dva tjedna nakon nastupa poremećaja.

Testovi jetrene funkcije koji predviđaju tešku toksičnost (a sukladni su Hyjevu zakonu) i kliničke manifestacije teškog oštećenja jetre bile su rijetke s manje od 1 % incidencije pojedinačnih znakova i simptoma koji uključuju žuticu, hepatomegaliju ili bol u jetri. Smrtnost u prisutnosti oštećenja jetre u oba režima se dogodila u manje od 1 % bolesnika.

Druge nuspojave

Zatajenje jetre: rijetki slučajevi zatajenja jetre (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) prijavljeni su kod bolesnika s prisutnim teškim osnovnim medicinskim stanjima liječenima trabektedinom, kako u kliničkim ispitivanjima tako i nakon stavljanja lijeka u promet. Neki mogući čimbenici rizika koji su možda doprinijeli porastu toksičnosti zabilježenoj u tim slučajevima bili su upravljanje dozom neusklađeno s preporučenim smjernicama, moguća interakcija CYP3A4 zbog više konkurentnih supstrata CYP3A4 ili inhibitora CYP3A4, ili zbog pomanjkanja profilakse deksametazonom.

Sindrom kapilarnog curenja: Nakon primjene trabektedina prijavljeni su slučajevi sindroma kapilarnog curenja (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijava nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni podaci o učincima predoziranja trabektedinom. Glavne očekivane toksičnosti su gastrointestinalna, supresija koštane srži i jetrena toksičnost. Trenutačno ne postoji specifični antidot za trabektedin. U slučaju predoziranja bolesnike treba pomno pratiti i prema potrebi provesti simptomatske potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ATK oznaka: L01CX01.

Mehanizam djelovanja

Trabektedin se veže na manji utor deoksiribonukleinske kiseline (DNA), svijajući uzvojniciu do velikog utora. Vezanje na DNA potiče niz događaja koji utječu na nekoliko transkripcijskih čimbenika, proteine koji se vežu na DNA te mehanizme popravka DNA, što sve zajedno uzrokuje poremećaje u staničnom ciklusu.

Farmakodinamički učinci

Trabektedin je pokazao da potiče antiproliferativnu *in vitro* i *in vivo* aktivnost protiv niza staničnih linija tumorskih stanica u ljudi i pokusnih tumora, uključujući zloćudne bolesti poput sarkoma, raka dojke, raka nemalih stanica pluća, raka jajnika i melanoma.

Ispitivanja elektrokardiograma (EKG)

U placebom kontroliranom istraživanju QT/QTc-a, trabektedin nije produžio QTc interval kod bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim bolestima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene trabektedina u sarkomu mekih tkiva temelje se na randomiziranom ispitivanju kod bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim liposarkomom ili leiomiosarkomom, čija je bolest napredovala ili se ponovno pojavila nakon liječenja barem s anatraklinima i ifosfamidom. U ovom ispitivanju trabektedin se primjenjivao ili pri dozi od 1,5 mg/m² kao 24-satna intravenska infuzija svaka 3 tjedna ili pri dozi od 0,58 mg/m² tjedno kao trosatna intravenska infuzija tijekom 3 tjedna u ciklusu od 4 tjedna. Analiza protokol-specifičnog finalnog vremena do progresije bolesti (engl. *Time to progression*, TTP) pokazala je smanjenje relativnog rizika od progresije bolesti za bolesnike liječene u skupini od 24 sata svaka 3 tjedna od 26,6 % (omjer hazarda [engl. *Hazard Ratio*, HR] = 0,734, interval pouzdanosti [engl. *Confidence Interval*, CI]: 0,554 – 0,974). Medijan TTP vrijednosti iznosio je 3,7 mjeseci (CI: 2,1 – 5,4 m) u skupini liječenoj primanjem lijeka 24 sata svaka 3 tjedna te 2,3 mjeseca (CI: 2,0 – 3,5 m) u skupini koja je primala lijek 3 sata svaki tjedan (p = 0,0302). Nisu zabilježene znatnije razlike u ukupnom preživljavanju (engl. *Overall survival*, OS). Medijan OS-a s režimom 24-satne infuzije svaka 3 tjedna iznosio je 13,9 mjeseci (interval CI: 12,5 – 18,6) i 60,2 % bolesnika bilo je živo u prvoj godini (CI: 52,0 – 68,5 %).

Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz 3 ispitivanja, iz faze II, na pojedinačnim skupinama sa sličnim populacijama koje su liječene istim režimom. Ta su ispitivanja obuhvatila ukupno 100 bolesnika s liposarkomom i leiomiosarkomom te 83 bolesnika s drugim tipovima sarkoma.

Rezultati iz programa proširene dostupnosti lijeka za bolesnike sa sarkomom mekog tkiva (ispitivanje ET743-SAR-3002) pokazuju da je među 903 ispitanika procijenjenih za OS medijan vremena preživljenja iznosio 11,9 mjeseci (95 % CI: 11,2; 13,8). Medijan preživljenja ovisno o histološkom tipu tumora bio je 16,2 mjeseca [95 % CI: 19,5] za ispitanike s leiomiosarkomima i liposarkomima i 8,4 mjeseca [95 % CI: 7,1; 10,7] za ispitanike s drugim tipovima sarkoma. Medijan preživljenja za ispitanike s liposarkomom iznosio je 18,1 mjeseci [95 % CI: 15,0; 26,4], a za ispitanike s leiomiosarkomom 16,2 mjeseca [95 % CI: 11,7; 24,3].

Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz randomiziranog ispitivanja faze III trabektedina naspram dakarbazina kao kontrolnog aktivnog lijeka (Ispitivanje ET743-SAR-3007), u bolesnika u kojih je liječen neresektibilni ili metastatski lipo- ili leiomiosarkom, a koji su ranije bili liječeni barem

režimom koji sadrži antraciklin i ifosfamid, ili režimom koji sadrži antraciklin te jedan dodatni režim citotoksične kemoterapije. Bolesnici u skupini s trabektedinom morali su primati 20 mg deksametazona putem intravenske injekcije prije svake infuzije trabektedina. Sveukupno, 384 bolesnika randomizirana su u skupinu s trabektedinom [1,5 mg/m² jednom svaka 3 tjedna (24 satne infuzije svaka 3 tjedna)], a 193 bolesnika u skupinu s dakarbazinom (1 g/m² jednom svaka 3 tjedna). Medijan dobi bolesnika iznosio je 56 godina (raspon od 17 do 81), 30 % su bili muškarci, 77 % bijelci, 12 % afroamerikanci i 4 % azijati. Bolesnici u skupini s trabektedinom primili su medijan od 4 ciklusa, a u skupini s dakarbazinom primili su medijan od 2 ciklusa. Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bilo je OS, što je uključivalo 381 događaj smrti (66 % svih randomiziranih bolesnika): 258 (67,2 %) smrti u skupini s trabektedinom i 123 (63,7 %) smrti u skupini s dakarbazinom (HR 0,927 [95 % CI: 0,748; 1,150; $p = 0,4920$]). Završna analiza nije pokazala značajnu razliku u medijanu preživljenja u razdoblju praćenja od 21,2 mjeseca koji je rezultirao medijanom od 13,7 mjeseci (95 % CI: 12,2; 16,0) za skupinu s trabektedinom i medijanom od 13,1 mjesec [95 % CI: 9,1; 16,2] za skupinu s dakarbazinom. Glavni sekundarni ishodi su sažeti u tablici koja slijedi:

Rezultati djelotvornosti iz Ispitivanja ET743-SAR-3007

Ishodi / Ispitivana populacija	Trabektedin	Dakarbazin	Omjer hazarda / izgleda	<i>p</i> vrijednost
Primarni ishod	n = 384	n = 193		
Ukupno preživljenje, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748 – 1,150)	0,4920
Sekundarni ishodi	n = 345	n = 173		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (mjeseci; 95 % CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
Ukupna stopa odgovora (ORR), n (%); Omjer izgleda (95 % CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
Trajanje odgovora (DOR) (mjeseci; 95 % CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
Stopa kliničke koristi (CBR), n (%); Omjer izgleda (95 % CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Dodatni podaci o djelotvornosti dostupni su iz randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze II [JapicCTI-121850] provedenog na japanskim bolesnicima sa sarkomima povezanim s translokacijom (engl. *translocation-related sarcoma*, TRS), među kojima je najčešći bio miksoidni liposarkom okruglih stanica (n = 24), sinovijalni sarkom (n = 18), mezenhimalni hondrosarkom (n = 6) i ekstraskeletalni Ewingov sarkom/ primitivni neuroektodermalni tumor (engl. *primitive neuroectodermal tumor*, PNET), alveolarni sarkom mekog tkiva, alveolarni rabdomiosarkom i sarkom svijetlih stanica (svaki n = 5). Ispitivanje je ocjenjivalo djelotvornost i sigurnost trabektedina u odnosu na najbolju suportivnu terapiju (engl. *best supportive care*, BSC) kao terapiju druge ili kasnije linije liječenja za bolesnike s uznapredovalim TRS-om koji ne odgovaraju ili ne podnose standardni režim kemoterapije. Bolesnici su primili trabektedin u dozi od 1,2 mg/m² koja se preporučuje za japanske bolesnike [1,2 mg/m² jednom svaka 3 tjedna (q3wk 24-h)]. U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 76 japanskih bolesnika, od kojih su 73 bila uključena u set završne analize. Primarni ishod ispitivanja bio je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) koja je pokazala statistički značajno poboljšanje u korist trabektedina u odnosu na BSC [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03 – 0,16; $p < 0,0001$], s medijanom PFS u skupini s trabektedinom od 5,6 mjeseci [95 % CI: 4,1 – 7,5], a u skupini s BSC-om od 0,9 mjeseci [95 % CI: 0,7 – 1,0]. Sekundarni ishodi uključivali su objektivni odgovor analiziran pomoću RECIST i Choi kriterija. Prema RECIST kriterijima, stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) kod bolesnika liječenih trabektedinom iznosila je 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7 – 21,9 %), a u bolesnika liječenih najboljom suportivnom terapijom iznosila je 0 (0 %, 95 % CI: 0,0 – 9,7 %), dok je stopa kliničke koristi (engl. *clinical benefit rate*, CBR) iznosila 24

(64,9 %; 95 % CI: 47,5 – 79,9 %) za bolesnike liječene trabektedinom odnosno 0 (0 %; 95 % CI: 0,0 – 9,7 %) za bolesnike koji su primali BSC. Prema Choi kriterijima, ORR je kod bolesnika liječenih trabektedinom iznosio 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0 – 25,4 %) odnosno 0 (0 %; 95 % CI: 0,0 – 9,7 %) kod bolesnika liječenih najboljom suportivnom terapijom, dok je CBR iznosio 7 (18,9 %; 95 % CI: 8,0 – 35,2 %) za bolesnike liječene trabektedinom odnosno 0 (0 %; 95 % CI: 0,0 – 9,7 %) za bolesnike koji su primali BSC.

Djelotvornost kombinacije Yondelis/PLD u relapsu raka jajnika temelji se na ET743-OVA-301, randomiziranog ispitivanja faze 3 sa 672 bolesnika koji su primali ili trabektedin (1,1 mg/m²) i PLD (30 mg/m²) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m²) svaka 4 tjedna. Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti (PFS) provedena je na 645 bolesnika s mjerljivom bolešću te je procijenjena na temelju neovisnog radiološkog očitavanja. Liječenje u skupini koja je primala kombinirano liječenje je rezultiralo smanjenjem rizika za progresiju bolesti od 21 % u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo PLD-om (HR = 0,79, CI: 0,65 – 0,96, p = 0,0190). Sekundarne analize PFS-a i stope odgovora također su išli u prilog skupini kod koje je primijenjeno kombinirano liječenje. Rezultati glavnih analiza djelotvornosti sažeti su u tablici koja slijedi.

Analize djelotvornosti iz ispitivanja ET743-OVA-301

	Yondelis + PLD	PLD	Omjer hazarda / izgleda	p-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti				
Nezavisna radiološka procjena, mjerljiva bolest *	n = 328	n = 317		
Medijan PFS-a (95 % CI) (mjeseci)	7,3 (5,9 – 7,9)	5,8 (5,5 – 7,1)	0,79 (0,65 – 0,96)	0,0190 ^a
Dvanaestomjesečna stopa PFS-a (95 % CI) (%)	25,8 (19,7 – 32,3)	18,5 (12,9 – 24,9)		
Nezavisna onkološka procjena, svi nasumično izabrani	n = 336	n = 335		
Medijan PFS-a (95 % CI) (mjeseci)	7,4 (6,4 – 9,2)	5,6 (4,2 – 6,8)	0,72 (0,60 – 0,88)	0,0008 ^a
Ukupno preživljenje (konačna analiza – n = 522 događaja)				
svi nasumično izabrani	n = 337	n = 335		
Medijan OS (95 % CI) (mjeseci)	22,2 (19,3 – 25,0)	18,9 (17,1 – 21,5)	0,86 (0,72 – 1,02)	0,0835 ^a
Ukupno preživljenje populacije osjetljive na platinu (konačna analiza n = 316 događaja)				
	n=218	n=212		
Medijan OS (95 % CI) (mjeseci)	27,0 (24,1 – 31,4)	24,1 (20,9 – 25,9)	0,83 (0,67 – 1,04)	0,1056 ^a
Ukupna stopa odgovora (ORR)				
Nezavisna radiološka procjena, svi nasumično izabrani	n = 337	n = 335		
ORR (95 % CI) (%)	27,6 (22,9 – 32,7)	18,8 (14,8 – 23,4)	1,65 (1,14 – 2,37)	0,0080 ^b

*Analize primarne djelotvornosti

^a Log rank test

^b Fisherov test

Na temelju nezavisne onkološke procjene bolesnici s intervalom bez uporabe platine (engl. *platinum-free interval*, PFI) < 6 mjeseci (35 % u skupini koja je primala Yondelis + PLD i 37 % u skupini koja je primala samo PLD) imali su sličan PFS u dvije skupine koje su obje imale medijan PFS-a od 3,7 mjeseci (HR = 0,89; CI: 0,67 – 1,20). Kod bolesnika s PFI ≥ 6 mjeseci (65 % u skupini uz Yondelis + PLD i 63 % u skupini s PLD-om), medijan PFS-a iznosio je 9,7 mjeseci u skupini koja je primala Yondelis + PLD u usporedbi sa 7,2 mjeseci u skupini koja je primala samo PLD (HR = 0,66; CI: 0,52 – 0,85).

U konačnoj analizi, učinak kombinacije Yondelis + PLD nasuprot samom PLD-u na ukupno preživljenje bio je izraženiji kod bolesnika s PFI-om ≥ 6 mjeseci (populacija osjetljiva na platinu: 27,0 prema 24,1 mjeseca, HR = 0,83; CI: 0,67 – 1,04), nego u onih s PFI-om < 6 mjeseci (populacija otporna na platinu: 14,2 prema 12,4 mjeseci, HR = 0,92; CI: 0,70 – 1,21).

Korist u OS-u kod Yondelisa i PLD-a nije bila posljedica učinka naknadnih terapija koje su bile dobro usklađene između dvije skupine koje su liječene.

U multivarijantnim analizama uključujući PFI, učinak liječenja na ukupno preživljenje bio je statistički značajan u prilog kombinaciji Yondelis + PLD nasuprot samom PLD-u (svi nasumično izabrani: $p = 0,0285$, populacija osjetljiva na platinu: $p = 0,0319$).

Nisu pronađene statistički značajne razlike između skupina za liječenje u općim mjerenjima kvalitete života.

Kombinacija Yondelis + PLD u relapsu raka jajnika procijenjena je i u ispitivanju ET743-OVC-3006, ispitivanju faze 3 u kojem su žene s rakom jajnika, nakon neuspješnosti drugog režima liječenja koji je sadržavao platinu, randomizirane kako bi primale Yondelis ($1,1 \text{ mg/m}^2$) i PLD (30 mg/m^2) svaka 3 tjedna ili PLD (50 mg/m^2) svaka 4 tjedna. Ispitanici su trebali biti osjetljivi na platinu (PFI ≥ 6 mjeseci) nakon prvog režima liječenja koje je sadržavalo platinu i imati potpuni ili djelomični odgovor na kemoterapiju druge linije temeljenu na platini (bez ograničenja za PFI), što znači da su ti bolesnici nakon provedbe drugog režima liječenja koji sadrži platinu mogli biti osjetljivi na platinu (PFI ≥ 6 mjeseci) ili otporni na platinu (PFI < 6 mjeseci). Post hoc analizom utvrđeno je da je 42 % ispitanika bilo otporno na platinu (PFI < 6 mjeseci) nakon provedbe posljednjeg režima liječenja koje je sadržavalo platinu.

Primarna mjera ishoda ispitivanja ET743-OVC-3006 bio je OS, dok su sekundarne mjere ishoda uključivale PFS i ORR. Ispitivanje je osmišljeno tako da obuhvaća približno 670 bolesnika kako bi se promotriilo 514 smrti radi utvrđivanja HR-a od 0,78 za OS s 80 % snage s obzirom na dvostranu razinu značajnosti od 0,05 rasprostranjenu na dvije planirane analize OS-a, u interim (60 % ili 308/514 smrti) i konačnoj analizi (514 smrti). Dvije rane neplanirane analize korisnosti nastavka ispitivanja (engl. *futility analyses*) provedene su na zahtjev neovisnog odbora za praćenje podataka (engl. *Independent Data Monitoring Committee*, IDMC). Nakon druge analize beskorisnosti provedene pri 45 % planiranih događaja (232/514 smrti) IDMC je preporučio prekid ispitivanja zbog (1) beskorisnosti primarne analize OS-a i (2) prekomjernog rizika temeljenog na neravnoteži štetnih događaja koji nisu išli u korist kombinaciji Yondelis + PLD. Zbog ranog prekida ispitivanja 9 % (52/572) ispitanika prekinulo je liječenje, 45 % (260/576 randomiziranih) prekinulo je praćenje, a 54 % (310/576 randomiziranih) cenzurirano je iz procjene OS-a, isključujući tako pouzdanu procjenu ishoda PFS-a i OS-a.

Nema raspoloživih podataka koji bi usporedili kombinaciju Yondelis + PLD s liječenjem temeljenim na platini kod bolesnika koji su osjetljivi na platinu.

Pedijatrijska populacija

U fazi I-II ispitivanja SAR-2005 ukupno je bilo uključeno 50 pedijatrijskih bolesnika s rabdomiosarkomom, Ewingovim sarkomom ili nerabdomiosarkomom mekog tkiva. Osam bolesnika liječeno je dozom od $1,3 \text{ mg/m}^2$ i 42 s $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektedin se primjenjivao kao 24-satna intravenska infuzija svakih 21 dan. Kod četrdeset bolesnika odgovor na terapiju procijenjen je u potpunosti. Uočen je jedan djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR) potvrđen od strane središnjice: ukupni RR: 2,5 %; 95 % CI (0,1 % – 13,2 %). PR odgovara bolesniku s alveolarnim rabdomiosarkomom. Trajanje odgovora bilo je 6,5 mjeseci. Nisu uočeni odgovori kod bolesnika s Ewingovim sarkomom i NRSTS-om. [RR: 0 %; 95 % CI (0 % – 30,9 %)]. U tri bolesnika postignuto je stanje stabilne bolesti (jedan s rabdomiosarkomom nakon 15 ciklusa, jedan sa sarkomom vretenastih stanica nakon 2 ciklusa i jedan s Ewingovim sarkomom nakon 4 ciklusa).

Nuspojave uključuju reverzibilno povišenje jetrenih enzima i hematološke događaje. Također su se javljale vrućica, infekcija, dehidracija i tromboza/embolija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Sistemska izloženost nakon intravenske primjene uz konstantnu brzinu infuzije proporcionalno je dozi, pri dozama do i uključujući $1,8 \text{ mg/m}^2$. Farmakokinetički profil trabektedina sukladan je s modelom raspoloživosti s više odjeljaka.

Nakon intravenske primjene trabektedin pokazuje veliki prividni volumen distribucije koji je sukladan s produženim vezanjem za proteine tkiva i plazme (94 do 98 % trabektedina u plazmi vezano je na proteine). Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže trabektedina u ljudi premašuje 5000 l.

Biotransformacija

Citokrom P450 3A4 glavni je izoenzim citokroma P450 odgovoran za oksidativni metabolizam trabektedina pri klinički značajnim koncentracijama. Drugi enzimi P450 mogu pridonijeti metabolizmu. Trabektedin ne inducira glavne enzime citokroma P450 niti ih inhibira.

Eliminacija

Bubrežna eliminacija nepromijenjenog trabektedina u ljudi je niska (manje od 1 %). Terminalni poluvijek je dug (populacijska vrijednost terminalne faze eliminacije: 180 sati). Nakon primjene doze trabektedina obilježenog radioaktivnim biljekom kod bolesnika s rakom aritmetička sredina (SD) prikupljene totalne radioaktivnosti u fecesu iznosila je 58 % (17 %), a aritmetička sredina (SD) prikupljena u mokraći 5,8 % (1,73 %). Na temelju procjena unutar populacije za plazmatski klirens trabektedina ($30,9 \text{ l/h}$) i omjera krv/plazma (0,89) klirens trabektedina u punoj krvi iznosi otprilike 35 l/h . Ta je vrijednost približno jednaka polovini brzine protoka krvi kroz jetru u ljudi. Stoga se omjer ekstrakcije trabektedina može smatrati umjerenim. Varijabilnost između bolesnika za procjenu unutar populacije za plazmatski klirens trabektedina iznosila je 49 %, a varijabilnost za bolesnika iznosila je 28 %.

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da se, kad se primijenio u kombinaciji s PLD-om, plazmatski klirens trabektedina smanjio za 31 %, a istodobna primjena trabektedina nije utjecala na plazmatsku farmakokinetiku PLD-a.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da na plazmatski klirens trabektedina ne utječu dob (raspon od 19 do 83 godine), spol, ukupna tjelesna težina (raspon: od 36 do 148 kg) ni površina tijela (raspon: $0,9$ do $2,8 \text{ m}^2$).

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da su koncentracije trabektedina u plazmi kod japanske populacije pri dozi od $1,2 \text{ mg/m}^2$ ekvivalentne onima kod ne-japanske zapadnjačke populacije pri dozi od $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema bitnoga utjecaja bubrežne funkcije izmjerene klirensom kreatinina na farmakokinetiku trabektedina unutar raspona vrijednosti ($\geq 30,3 \text{ ml/min}$) prisutnih kod bolesnika uključenih u ova klinička ispitivanja. Nisu dostupni podaci na bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od $30,3 \text{ ml/min}$. Nizak stupanj prikupljene ($< 9 \%$ u svih bolesnika iz ispitivanja) ukupne radioaktivnosti u mokraći nakon pojedinačne doze ^{14}C -označenog trabektedina upućuje na to da oštećenje bubrega ima malo utjecaja na eliminaciju trabektedina ili njegovih metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku trabektedina procijenjen je kod 15 bolesnika s rakom pri dozama koje su varirale od 0,58 do 1,3 mg/m² primijenjeno kroz trosatnu infuziju. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti trabektedinu (AUC) normalizirano za dozu povećala se za 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) u 6 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (povišene serumske razine bilirubina od 1,5 do 3 x GGN i porast aminotransferaza (AST ili ALT) < 8 x GGN) nakon primjene jedne doze trabektedina od 0,58 mg/m² (n = 3) ili 0,9 mg/m² (n = 3) u usporedbi s 9 bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom nakon primjene jedne doze trabektedina od 1,3 mg/m² (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci upućuju da trabektedin, kad je riječ o AUC-u, ima ograničeni učinak na kardiovaskularni, dišni i središnji živčani sustav pri izlaganjima nižima od terapijskog kliničkog raspona.

Učinci trabektedina na kardiovaskularnu i dišnu funkciju proučavani su *in vivo* (na anestetiziranim *Cynomolgus* (makaki) majmunima). Raspored jednosatne infuzije odabran je za postizanje najviših razina u plazmi ($C_{\max}$ vrijednosti) u rasponu klinički primijećenih razina. Postignute razine trabektedina u plazmi bile su $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$), više od onih koje su dosegli bolesnici nakon infuzije od 1500 µg/m² tijekom 24 sata ($C_{\max}$ od $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) te slične onima koje su postignute nakon primjene iste doze tijekom trosatne infuzije ($C_{\max}$ od $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Mijelosupresija i hepatotoksičnost identificirane su kao primarne toksičnosti trabektedina. Dobiveni nalazi obuhvaćali su hematopoetsku toksičnost (tešku leukopeniju, anemiju te depleciju limfoida i koštane srži) te porast vrijednosti testova jetrene funkcije, hepatocelularnu degeneraciju, crijevnu epitelnu nekrozu te teške lokalne reakcije na mjestu injiciranja. Nalazi bubrežne toksičnosti primijećeni su u ispitivanjima toksičnosti više ciklusa provedenih na majmunima. Ti su nalazi bili sekundarni u odnosu na tešku lokalnu reakciju na mjestu primjene i stoga ih se ne može zasigurno pripisati trabektedinu. No, potreban je oprez u interpretaciji tih bubrežnih nalaza, a toksičnost povezana s liječenjem ne može se isključiti.

Trabektedin je genotoksičan i *in vitro* i *in vivo*. Nisu provedena dugoročna ispitivanja karcinogenosti.

Ispitivanja plodnosti s trabektedinom nisu provedena, ali ograničene histopatološke promjene primijećene su na gonadama u ispitivanjima toksičnosti s ponovljenim dozama. Uzimajući u obzir prirodu tvari (citotoksičnost i mutagenost), vjerojatno je da će utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Prijenos trabektedina kroz placentu i fetalna izloženost trabektedinu promatrane su u ispitivanju na skotnim štakorima koji su primili jednu intravensku dozu ¹⁴C-trabektedina od 0,061 mg/kg. Maksimalna koncentracija radioaktivnosti u fetalnom tkivu bila je slična onoj u plazmi ili krvi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza

Kalijev dihidrogenfosfat

Fosfatna kiselina (za podešavanje pH)

Kalijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Yondelis se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice:

60 mjeseci

Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu mora se razrijediti i odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne razrijedi i ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika, te normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yondelis 0,25 mg

Bezbojna bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume pokrivenim aluminijskim zaštitnim *flip-off* zatvaračem koja sadrži 0,25 mg trabektedina.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Yondelis 1 mg

Bezbojna bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume pokrivenim aluminijskim zaštitnim *flip-off* zatvaračem koja sadrži 1 mg trabektedina.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema za intravensku infuziju

Yondelis se mora rekonstituirati i potom dodatno razrijediti prije intravenske infuzije. Za pripremu infuzijske otopine moraju se primijeniti odgovarajuće aseptičke tehnike (vidjeti upute za rekonstituciju i razrjeđivanje).

Kada se primjenjuje u kombinaciji s PLD-om, intravenski kateter potrebno je dobro isprati otopinom glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) nakon primjene PLD-a i prije primjene Yondelisa. Uporaba bilo kojeg drugog sredstva za razrjeđivanje osim otopine glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) za

ispiranje katetera može prouzročiti taloženje PLD-a (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za specifične informacije o rukovanju).

Upute za rekonstituciju

Yondelis 0,25 mg

Jedna bočica koja sadrži 0,25 mg trabektedina rekonstituira se s 5 ml vode za injekcije. Dobivena otopina ima koncentraciju 0,05 mg/ml te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Štrcaljka se upotrebljava za injiciranje 5 ml sterilne vode za injekcije u bočicu. Bočicu se mora protresti dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana je otopina bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje, u osnovi bez vidljivih čestica.

Ta rekonstituirana otopina sadržava 0,05 mg/ml trabektedina. Otopinu je potrebno dalje razrijediti te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Yondelis 1 mg

Jedna bočica koja sadrži 1 mg trabektedina rekonstituira se s 20 ml vode za injekcije. Dobivena otopina ima koncentraciju 0,05 mg/ml te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Štrcaljka se upotrebljava za injiciranje 20 ml sterilne vode za injekcije u bočicu. Bočicu se mora protresti dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana je otopina bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje, u osnovi bez vidljivih čestica.

Ta rekonstituirana otopina sadržava 0,05 mg/ml trabektedina. Otopinu je potrebno dalje razrijediti te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Upute za razrjeđivanje

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze za infuziju. Potrebni volumen treba računati na sljedeći način:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individualna doza (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = površina tijela (engl. *Body Surface Area*)

Ako se primjena obavlja putem središnjeg venskog katetera, potrebno je izvući odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice i dodati je u infuzijsku vrećicu koja sadržava ≥ 50 ml otapala (9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinu glukoze za infuziju), koncentracija trabektedina u infuzijskoj otopini iznositi će $\leq 0,030$ mg/ml.

Ako nije moguće ostvariti središnji venski pristup, a mora se primijeniti periferni venski kateter, rekonstituiranu otopinu treba dodati u vrećicu za infuziju koja sadržava ≥ 1000 ml otapala (9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopinu glukoze).

Parenteralne otopine prije primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica. Kada se infuzija pripremi, mora se odmah upotrijebiti.

Upute za rukovanje i odlaganje

Yondelis je citotoksični lijek protiv raka te se njime, kao i svim drugim potencijalno toksičnim tvarima, mora rukovati oprezno. Nužno je pridržavati se postupaka za ispravno rukovanje i odlaganje citotoksičnih lijekova. Osoblje treba biti obučeno u ispravnim tehnikama rekonstitucije i razrjeđivanja

lijeka te treba nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja. Trudne članice osoblja ne smiju rukovati ovim lijekom.

Koža, oči ili sluznica koji dođu u slučajni kontakt s lijekom moraju se odmah isprati obilnim količinama vode.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između Yondelisa i bočica od stakla tipa I, vrećica i cijevi od polivinilklorida (PVC) i polietilena (PE), spremnika od poliizoprena i titanijevih ugradbenih sustava za pristup krvnim žilama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 3. kolovoza 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pharma Mar S.A.
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtribusi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija – bočica od 0,25 mg

1. NAZIV LIJEKA

Yondelis 0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trabektedin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,25 mg trabektedina.
1 ml pripremljene otopine sadržava 0,05 mg trabektedina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, kalijev dihidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i kalijev hidroksid.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica s 0,25 mg trabektedina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon pripreme i dodatnog razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksičan lijek: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Za uvjete čuvanja pripremljenog i razrijeđenog lijeka pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/417/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici – bočica od 0,25 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yondelis 0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trabektedin
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,25 mg trabektedina

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija – bočica od 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Yondelis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trabektedin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 mg trabektedina.
1 ml pripremljene otopine sadržava 0,05 mg trabektedina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, kalijev dihidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i kalijev hidroksid.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica s 1 mg trabektedina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon pripreme i dodatnog razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksičan lijek: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Za uvjete čuvanja pripremljenog i razrijeđenog lijeka pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/07/417/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici – bočica od 1 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yondelis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trabektedin
i.v.primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg trabektedina

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yondelis 0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Yondelis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

trabektedin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yondelis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yondelis
3. Kako primjenjivati Yondelis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yondelis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yondelis i za što se koristi

Yondelis sadrži djelatnu tvar trabektedin. Yondelis je lijek protiv raka koji djeluje tako da sprječava umnažanje tumorskih stanica.

Yondelis se koristi za liječenje bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva kada se prethodni lijekovi nisu pokazali uspješnima ili ako bolesnik nije podan za liječenje tim lijekovima. Sarkom mekog tkiva je zloćudna bolest koja se razvija u mekom tkivu kao što su mišići, masno tkivo ili druga tkiva (primjerice hrskavice ili krvne žile).

Yondelis se u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD: drugi lijek protiv raka) koristi za liječenje bolesnika s rakom jajnika koji se ponovno pojavio nakon najmanje jednog prethodnog liječenja te koji nije otporan na lijekove protiv raka koji sadrže spojeve platine.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yondelis

Nemojte primjenjivati Yondelis

- ako ste alergični na trabektedin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate bilo kakve ozbiljne infekcije.
- ako dojite.
- ako ćete primiti cjepivo protiv žute groznice.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Yondelis.

Yondelis ili kombinacija Yondelisa i pegiliranog liposomalnog doksorubicina (PLD-a) ne smije se primjenjivati u slučaju teškog oštećenja jetre, bubrega ili srca.

Prije početka liječenja Yondelisom obavijestite svojeg liječnika ako znate ili sumnjate da kod vas postoji bilo što od sljedećeg:

- Problemi s jetrom ili bubrezima.
- Srčani problemi, prisutni trenutno ili u povijesti bolesti.
- Vrijednost istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) ispod donje granice normale.
- Prethodno liječenje visokom dozom antraciklina.

Morate odmah potražiti liječničku pomoć ako se pojavi bilo koje od sljedećih stanja:

- ako dobijete vrućicu jer Yondelis može prouzročiti nuspojave koje utječu na krv i jetru.
- ako još uvijek osjećate mučninu, povraćate ili ne možete piti tekućinu te stoga mokrite manje unatoč uzimanju lijekova protiv mučnine.
- ako osjetite jaku bol u mišićima ili slabost jer to može biti znak oštećenja mišića (rabdomioliza; pogledajte dio 4.)
- ako primijetite da infuzija Yondelisa istječe izvan vene tijekom primanja infuzije. To može dovesti do oštećenja i smrti tkivnih stanica oko mjesta injiciranja (nekroza tkiva, pogledajte također dio 4.) što može zahtijevati kirurški zahvat.
- ako imate alergijsku reakciju (preosjetljivost). U tom slučaju mogli biste osjetiti jedan ili više sljedećih znakova: vrućicu, otežano disanje, crvenilo ili navale crvenila kože ili osip, mučninu ili povraćanje (povraćanje; pogledajte dio 4.).
- ako primijetite neobjašnjivo djelomično ili opće oticanje (edem), s mogućom ošamućenosti, omaglicom ili žeđi (nizak krvni tlak), to može biti znak poremećaja (sindrom kapilarnog curenja) koji uzrokuje pojačano nakupljanje tekućine u tkivima te zahtijeva hitan pregled liječnika.

Djeca i adolescenti

Yondelis se ne smije primjenjivati kod djece mlađe od 18 godina s pedijatrijskim sarkomima.

Drugi lijekovi i Yondelis

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne smijete koristiti Yondelis ako ćete primiti cjepivo protiv žute groznice te nije preporučljivo koristiti Yondelis ako ćete primiti cjepivo koje sadrži čestice živog virusa. Učinak lijekova koji sadrže fenitoin (za epilepsiju) može biti smanjen ako se ti lijekovi primjenjuju zajedno s Yondelisom te se to stoga ne preporučuje.

Ako koristite bilo koji od sljedećih lijekova tijekom liječenja Yondelisom, morat ćete biti pomno nadzirani jer učinci Yondelisa su u tom slučaju:

- smanjeni (primjer su lijekovi koji sadržavaju rifampicin (za bakterijske infekcije), fenobarbital (za epilepsiju) ili gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek za depresiju) ili
- povećani (primjer su lijekovi koji sadržavaju ketokonazol ili flukonazol (za gljivične infekcije), ritonavir (za infekciju virusom humane imunodeficijencije [HIV]), klaritromicin (za bakterijske infekcije), aprepitant (za sprječavanje mučnine i povraćanja), ciklosporin (inhibira imunosti sustav organizma) ili verapamil (za visoki krvni tlak i bolesti srca).

Stoga je potrebno izbjegavati primjenu ovih lijekova zajedno sa Yondelisom, ako je to moguće.

Ako primete Yondelis ili kombinaciju Yondelis + PLD istodobno s lijekom koji može oštetiti jetru ili mišiće (rabdomioliza), možda će Vas se morati pomno nadzirati jer se rizik od oštećenja mišića ili jetre može povećati. Lijekovi koji sadržavaju statine (za snižavanje razine kolesterola i sprječavanje kardiovaskularne bolesti) su primjerice lijekovi koji mogu prouzročiti oštećenje mišića.

Yondelis s alkoholom

Mora se izbjegavati konzumacija alkohola tijekom liječenja Yondelisom jer to može oštetiti jetru.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Yondelis se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati odgovarajuće kontracepcijske mjere dok primaju Yondelis i još 8 mjeseci nakon završetka liječenja.

U slučaju trudnoće morate o njoj odmah obavijestiti svog liječnika, a preporučuje se i genetičko savjetovanje jer Yondelis može prouzročiti genetsko oštećenje.

Dojenje

Yondelis se ne smije davati bolesnicama koje doje. Stoga morate prestati dojiti prije početka liječenja i ne smijete ponovno početi dojiti sve dok liječnik ne potvrdi da je nastavak dojenja bezopasan.

Plodnost

Muškarci u plodnoj dobi moraju primjenjivati odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom primanja Yondelisa i još 5 mjeseci nakon završetka liječenja.

Bolesnici bi prije liječenja Yondelisom morali zatražiti savjet o zamrzavanju jajašca ili sperme jer zbog liječenja Yondelisom postoji rizik od trajne neplodnosti.

Bolesnicima koji žele imati djecu nakon liječenja preporučuje se genetičko savjetovanje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja Yondelisom možda ćete osjećati umor i gubitak snage. Nemojte voziti ni koristiti ikakve alate ili strojeve ako osjećate bilo koju od ovih nuspojava.

Yondelis sadrži kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici pa se može smatrati da sadrži zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati Yondelis

Yondelis ćete primiti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni kemoterapije. Njegova primjena mora biti pod nadzorom stručnih onkologa ili drugih zdravstvenih radnika specijaliziranih za primjenu citotoksičnih lijekova.

Za liječenje sarkoma mekog tkiva uobičajena doza iznosi 1,5 mg/m² površine tijela. Tijekom razdoblja liječenja liječnik će Vas pomno nadzirati te odrediti dozu Yondelisa koja Vam najbolje odgovara. Preporučena doza kod japanskih bolesnika je niža od uobičajene doze za pripadnike drugih rasa, te iznosi 1,2 mg/m² tjelesne površine.

Za liječenje raka jajnika uobičajena je doza 1,1 mg/m² površine tijela nakon primjene 30 mg/m² površine tijela PLD-a.

Yondelis se prije primjene priprema i razrjeđuje za intravensku uporabu. Svaki put kada primite Yondelis za liječenje sarkoma mekog tkiva, bit će potrebno otprilike 24 sata da sva otopina uđe u krvotok. Za jedan ciklus liječenja raka jajnika potrebna su 3 sata.

Da biste izbjegli iritaciju na mjestu injiciranja, preporučuje se primanje Yondelisa kroz središnji venski kateter.

Radi zaštite jetre te smanjivanja rizika od nuspojava poput mučnine i povraćanja dobit ćete odgovarajući lijek prije i po potrebi tijekom liječenja Yondelisolom.

Infuzija se primjenjuje svaka 3 tjedna, iako Vaš liječnik može povremeno preporučiti odgodu doze da bi se osigurao unos najbolje odgovarajuće doze Yondelisa.

Trajanje cijelog razdoblja liječenja ovisit će o napretku liječenja i o tome kako se osjećate. Liječnik će Vam reći koliko će dugo trajati liječenje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek ili njegova kombinacija s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD-om) može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako niste sigurni što znače dolje navedene nuspojave, morate zamoliti svog liječnika da Vam ih iscrpnije objasni.

Ozbiljne nuspojave prouzročene liječenjem Yondelisolom:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Možete imati povišene razine žutog pigmenta bilirubina u krvi koji može prouzročiti žuticu (žutilo kože, sluznice i oči).
- Vaš liječnik će vas uputiti na krvne pretrage da bi se otkrile bilo kakve abnormalnosti u krvi.

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- Možete imati infekciju krvi (sepsu) ako dođe do velikog oštećenja vašeg imunosnog sustava. *Ako imate vrućicu, morate odmah potražiti liječničku pomoć.*
- Možda ćete također osjetiti bol u mišićima (mialgija). Može doći i do oštećenja živaca, što može prouzročiti bol u mišićima, slabost i obamrlost. Može doći do sveopćeg oticanja ili oticanja udova te osjeta ježenja po koži.
- Možete imati reakciju na mjestu injiciranja. Infuzija Yondelisa može istjecati iz vene dok ju primete, što može prouzročiti oštećenje i odumiranje tkivnih stanica oko mjesta injiciranja (nekroza tkiva, pogledajte također dio 2. *Upozorenja i mjere opreza*) te može biti potreban kirurški zahvat.

- Možete imati alergijsku reakciju. U tom slučaju može Vam se javiti vrućica, otežano disanje, crvenilo kože ili navale crvenila, osip, mučnina ili povraćanje.
- Kada se Yondelis primjenjuje u kombinaciji s PLD-om, možete imati sinkopu, još zvanu nesvjestica. Nadalje, mogli biste osjetiti da vam srce prejako ili prebrzo lupa u grudima (palpitacije), imati slabost u klijetkama, glavnim srčanim komorama za pumpanje krvi (disfunkcija lijeve klijetke) ili iznenadnu blokadu plućne arterije (plućna embolija).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- Mogli biste osjetiti jaku bol u mišićima, ukočenost i slabost mišića. Mogli biste također imati mokraću tamnije boje. Sve navedeno može biti znak oštećenja mišića (rabdomioliza).
- Vaš liječnik će vas uputiti na krvne pretrage u nekim situacijama kako bi se izbjeglo oštećenje mišića (rabdomioliza). U vrlo ozbiljnim slučajevima to može dovesti do zatajenja bubrega. *Ako osjetite jaku bol ili slabost u mišićima, odmah zatražite medicinsku pomoć.*
- Mogli biste osjetiti otežano disanje, nepravilne otkucaje srca, smanjenu količinu izlučenog urina, nagle promjene psihičkog stanja, područja pjegave kože, izuzetno niski krvni tlak udružen s odstupanjima od normalnih vrijednosti laboratorijskih pretraga (smanjeni broj trombocita u krvi). Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma ili znakova, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**
- Mogli biste osjetiti abnormalno nakupljanje tekućine u plućima, što uzrokuje oticanje (plućni edem).
- Mogli biste primijetiti neobjašnjivo djelomično ili opće oticanje (edem), s mogućom ošamućenosti, omaglicom ili žeđi (nizak krvni tlak). To može biti znak poremećaja (sindrom kapilarnog curenja) koji uzrokuje pojačano nakupljanje tekućine u tkivima. Ako imate gore navedene simptome ili znakove, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**
- Možda primijetite da infuzija Yondelisa istječe izvan vene (ekstravazacija) tijekom primanja infuzije. Tada ćete primijetiti određeno crvenilo, oticanje, svrbež i nelagodu na mjestu injiciranja. Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma ili znakova, **odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

To može dovesti do oštećenja i smrti tkivnih stanica oko mjesta injiciranja (nekroza tkiva) što može zahtijevati kirurški zahvat.

Neki od navedenih simptoma ili znakova ekstravazacije mogu postati vidljivi tek nekoliko sati nakon njezina nastanka. Na mjestu injiciranja mogu se pojaviti mjehurići, ljuštenje i tamnjenje kože. Može proći nekoliko dana prije nego postane vidljiv potpuni opseg oštećenja tkiva. Ako imate bilo koji od navedenih simptoma ili znakova, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- Mogli biste imati žutilo kože i bjeloočnica (žutica), bol u gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, opće loše osjećanje, poteškoće s koncentracijom, gubitak orijentacije ili smetenost, pospanost. Navedeni znakovi mogu upućivati na nesposobnost jetre u izvršavanju normalnih funkcija. Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma ili znakova, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**

Druge manje ozbiljne nuspojave:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Možda ćete:
 - biti umorni
 - imati otežano disanje i kašljati
 - imati bol u leđima
 - imati prekomjernu tekućinu u tijelu (edem).
 - lakše dobivati modrice
 - krvariti iz nosa
 - biti skloniji infekcijama. Od infekcije možete dobiti povišenu temperaturu (vrućicu).*Ako razvijete bilo koji od tih simptoma, morate odmah potražiti liječničku pomoć.*
- Možete također imati probavne tegobe kao što su gubitak apetita, mučnina ili povraćanje te imati bol u abdomenu, proljev ili zatvor. *Ako osjećate mučninu, povraćate ili ne možete piti tekućinu te stoga mokrite manje, unatoč tome što primete lijekove protiv mučnine, morate odmah potražiti liječničku pomoć.*
- Možete osjetiti glavobolju.
- Možete dobiti upalu sluznice koja se očituje kao oticanje s crvenilom na unutarnjoj strani usta koje vodi do bolnih ulceracija i mjehurića u ustima (stomatitis), ili kao upala probavnog sustava, kada se Yondelis koristi sa PLD-om.
- U bolesnika koji primaju Yondelis sa PLD-om za liječenje raka jajnika možda će se javiti sindrom šake i stopala. Može se manifestirati kao crvenilo kože na dlanovima, prstima i tabanima stopala, koje kasnije može prijeći u oticanje i ljubičastu boju. Lezije se mogu isušiti i oljuštiti, ili mogu nastati mjehurići s ulceracijama.

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- Možete imati gubitak vode iz tijela, gubitak tjelesne težine, probavne tegobe i promjenu u osjetu okusa.
- Mogli biste izgubiti kosu (alopecija).
- Također biste mogli osjetiti omaglicu, nizak krvni tlak i navale crvenila ili osip na koži.
- Može se pojaviti pojačana pigmentacija kože u bolesnika koji primaju Yondelis s PLD-om za liječenje raka jajnika.
- Mogli biste osjetiti bol u zglobovima.
- Mogli biste imati probleme sa snom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yondelis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Informacije o stabilnosti pripremljenih i razrijeđenih otopina nalaze se u dijelu za liječnike i zdravstvene radnike.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice nakon pripreme ili razrjeđivanja lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yondelis sadrži

- Djelatna tvar je trabektedin.
Yondelis 0,25 mg: jedna bočica praška sadrži 0,25 mg trabektedina.
Yondelis 1 mg: jedna bočica praška sadrži 1 mg trabektedina.
- Drugi sastojci su: saharoza, kalijev dihidrogenfosfat, fosfatna kiselina (za prilagodbu pH) i kalijev hidroksid (za prilagodbu pH).

Kako Yondelis izgleda i sadržaj pakiranja

Yondelis je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Prašak je bijele do bjelkaste boje te se isporučuje u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu od 0,25 mg ili 1 mg trabektedina.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Španjolska
Tel: +34 91 846 60 00
Faks: +34 91 846 60 01

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu – priprema, rukovanje i odlaganje

Nužno je pridržavati se odgovarajućih postupaka za rukovanje i odlaganje citotoksičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

Nužno je da prođete obuku o ispravnim tehnikama rekonstitucije i razrjeđivanja Yondelisa ili njegove kombinacije s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD-om) te tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja morate nositi zaštitnu odjeću, uključujući masku, zaštitne naočale i rukavice. Ako dođe do slučajnoga kontakta s kožom, očima ili sluznicama, morate ih odmah isprati obilnim količinama vode. Ne smijete rukovati ovim lijekom ako ste trudni.

Priprema za intravensku infuziju

Yondelis se mora rekonstituirati i potom razrijediti prije infuzije (vidjeti također dio 3.). *Potrebno je upotrebljavati odgovarajuće aseptičke tehnike.*

Yondelis se ne smije upotrebljavati u mješavini s drugim lijekovima u istoj infuziji, osim s otopinom za razrjeđivanje. Nisu primijećene inkompatibilnosti između Yondelisa i bočica od stakla tipa I, vrećica i cijevi od polivinilklorida (PVC) i polietilena (PE), spremnika od poliizoprena i titanijskih ugradbenih sustava za pristup krvnim žilama.

Kada se Yondelis primjenjuje u kombinaciji s PLD-om, intravenski kateter se mora dobro isprati s otopinom glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) nakon primjene PLD-a i prije primjene Yondelisa. Uporaba bilo koje druge otopine za razrjeđivanje osim otopine glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %) može prouzročiti taloženje PLD-a. (Vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za PLD za specifične informacije o rukovanju).

Upute za rekonstituciju

Yondelis 0,25 mg: ubrizgajte 5 ml sterilne vode za injekcije u bočicu.

Yondelis 1 mg: ubrizgajte 20 ml sterilne vode za injekcije u bočicu.

Štrcaljka se upotrebljava za ubrizgavanje točne količine sterilne vode za injekcije u bočicu. Protresite bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana je otopina bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje, u osnovi bez vidljivih čestica.

Rekonstituirana otopina sadržava 0,05 mg/ml trabektedina. Otopinu je potrebno dalje razrijediti te je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Upute za razrjeđivanje

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti s otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili s otopinom glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %). Izračunajte potrebni volumen na sljedeći način:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individualna doza (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = površina tijela (engl. *Body Surface Area*)

Izvučite odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice. Ako se intravenska primjena obavlja kroz središnji venski kateter, potrebno je dodati rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu koja

sadržava ≥ 50 ml otapala (otopinu natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %)), pri čemu je koncentracija trabektedina u infuzijskog otopini $\leq 0,030$ mg/ml.

Ako nije moguće ostvariti središnji venski pristup te se mora primijeniti periferni venski kateter, rekonstituiranu otopinu treba dodati u vrećicu za infuziju koja sadržava ≥ 1000 ml otapala (otopinu natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %)).

Parenteralne otopine prije intravenske primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica. Jednom kada se infuzija pripremi, mora se odmah upotrijebiti.

Stabilnost otopina u uporabi

Rekonstituirana otopina

Nakon rekonstitucije kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu treba odmah razrijediti i upotrijebiti. Ako se lijek odmah ne razrijedi i upotrijebi, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja rekonstituirane otopine prije uporabe odgovornost su korisnika te normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Razrijeđena otopina

Nakon razrjeđivanja kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 30 sati na temperaturi do 25 °C.